

공황 장애 환자에서 Venlafaxine Extended-release의 치료 효과와 안전성

연세대학교 의과대학 정신과학교실,¹ 의학행동과학연구소²

유 빈¹ · 김 찬 형^{1,2}

Efficacy and Safety of Venlafaxine Extended-release in Panic Disorder

Vin Ryu, MD¹ and Chan-Hyung Kim, MD, PhD^{1,2}

Department of Psychiatry¹, Institute of Behavioral Science in Medicine², Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

SSRIs have been considered as the first line of treatment for patients with panic disorder since 1990s along with cognitive behavioral treatments. High potency benzodiazepines (e.g. alprazolam, clonazepam) have had advantages in anti-panic effects. However, these drugs have limitations of treating panic disorder because of their dependency, tolerance and withdrawal. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) such as venlafaxine were introduced as antidepressants since 1990s. Recently, it is confirmed that SNRIs have the remarkable anti-panic effects although some concerns about its cost, tolerance, withdrawal, side effects such as dry mouth, constipation, and hypertension have emerged. In this regard, further study is required to confirm the efficacy of long term treatment of panic disorder. Despite these concerns, venlafaxine extended-release is an effective treatment in patients with panic disorder. (Anxiety and Mood 2006; 2(1):17-21)

KEY WORDS : Venlafaxine ER · Panic disorder · Serotonin noradrenaline reuptake inhibitor.

서 론

공황장애는 유병율이 1~2%이며 전연령에서 나타날 수 있지만, 주로 청년기에 발병하는 것으로 알려져 있다. 또한 여자에서 남자보다 2배 정도 더 많다. 공황발작과 공황장애의 발생에는 생물학적 소인, 성격, 생리적 및 심리적 스트레스가 모두 관여한다. 공황장애에는 흔히 가족력 연구나 쌍생아 연구 결과 공황장애 환자의 일차 가족은 일반인보다 3~5배의 공황장애 발생 위험율이 높고 일란성 쌍생아가 이란성 쌍생아보다 발병 일치율이 높다.^{1,2} 공황장애의 병태 생리적 이론은 뇌간의 호흡조절중추와 노르아드레날린 및 세로토닌 신경전달물질 체계의 이상, 그리고

이들과 피질하 변연부와 연결에서의 기능 이상이 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다.^{3,4} 한편 스트레스가 되는 생활사건, 다양한 생리적, 의학적 스트레스가 대개 공황발작의 발생 전에 선행되기 때문에 이와 같은 요인이 공황발작의 시간적 결정요인으로 역할을 할 수 있다.⁵ 특히 임소공포증이 동반된 공황장애 환자에서 유아시절의 부모와의 이별, 상실 등의 빈도가 높다. 일부 공황장애 환자들은 어린시절 행동억제 경향이 있어 사회적으로 고립되고, 불안 증상을 두려움으로 인지하는 경향과 함께 신체감각의 변화에 대해 예민하게 걱정하는 기질을 갖는 경우가 많다.¹

공황장애의 치료는 약물치료와 인지행동치료로 나눌 수 있으며, 현재는 약물치료와 인지행동치료를 병용하는 것이 표준 치료 방법으로 인정받고 있다.⁶ 이중 약물치료는 1960년대 imipramine의 항공황 효과가 알려져 1차 치료 약물로 사용되었고, 그 후 선택적 세로토닌 차단제가 안전성과 내약성이 우수하면서도 공황발작의 빈도와 강도를 현저히 감소시켜 많이 사용되어 왔다. 1980년 대 중반 이후에는 고역가 벤조디아제핀인 alprazolam이 주목을 받았지만, 의존성과 금단 증상 등의 한계가 있어 장기간의 치료 약제

접수일자 : 2006년 5월 25일 / 심사완료 : 2006년 6월 12일

Address for correspondence

Chan-Hyung Kim, M.D., Ph.D., Department of Psychiatry, Yonsei University College of Medicine, 146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea
Tel : +82.2-2019-3340, Fax : +82.2-3463-4304

E-mail : spr88@yumc.yonsei.ac.kr

본 논문의 요지는 2006년 2월 11일 개최된 대한불안장애학회 동계연수 교육에서 발표되었음.

로 쓰기에는 어려움이 있었다. 이후로는 venlafaxine과 같은 세로토닌 노르아드레날린 재흡수 차단제(SNRI)의 항공황 효과에 대하여 연구가 진행되어 왔다.⁷

Venlafaxine의 immediate release(IR) 제제는 1990년대 중반부터 우울증의 치료에 사용되었고, 일일 용량은 하루 75~375 mg의 범위에서 사용되었다. 하루 한번 사용하는 extended release(ER) 제제는 이후에 개발되어 일일 75~225 mg 용량으로 사용하였다. 이미 범불안장애, 사회불안장애에서의 사용이 미국, 유럽연합에서 공인을 받았으며, 최근 미식약청(FDA)에서는 공황장애에서의 사용을 허가하였고, 국내에서는 2006년 2월부터 공황장애에서의 사용이 허가되어 현재 사용되고 있다.⁸

Venlafaxine은 세로토닌 노르아드레날린 재흡수 차단제로서 무스카린성, 히스타민성, 아드레날린성 수용체와 거의 작용을 하지 않는 것으로 알려져 있다.⁹ 또한 ER제제는 흡수 시간을 연장시키는 제형으로서 하루 한번 복용만으로도 효과를 낼 수 있도록 만들어 졌다.¹⁰ 기존 연구의 고찰을 통해 venlafaxine ER의 우울증, 범불안장애,¹¹ 사회불안장애¹²에서의 효과 및 안정성은 잘 알려져 있다. 그리고 소규모의 개방형 연구를 통해 venlafaxine IR이 공황장애 치료에 유용할 것이라는 가능성이 제기된 바 있다.¹³

Venlafaxine ER의 유용성과 안정성에 대한 주요 연구로는 5편이 있다. 본 논문에서는 venlafaxine ER의 공황장애에서의 치료 효과와 안전성에 대해 논문들을 통해 고찰해 보고자 한다.

본 론

Venlafaxine 의 효용성에 대한 초기 연구

세로토닌과 노르아드레날린 활성이 공황장애의 병태 생리에 모두 관여한다는 점 때문에 세로토닌 노르아드레날린 재흡수 차단제의 치료 효과에 관심을 가지게 되었다. Geraciotti¹⁴는 venlafaxine으로 치료한 공황장애 환자 4명의 증례를 보고하였다. 4명의 환자는 부작용이 거의 없이 치료 반응이 있었으며, 흥미롭게도 IR 제제를 하루 두 번 12.5~18.75 정도 복용하는 소량에서 반응이 있었다. 그리고, 유지 용량도 하루 50~75 mg으로 유지 되어 venlafaxine이 공황장애에서 치료 효과가 빠르고 효과적이어서 이중 맹검 등의 공황 장애에서의 치료 효과를 확인하는 후속 임상 시험이 제안되었다.¹⁴

Pollack 등¹³은 25명의 환자를 대상으로 venlafaxine 의 공황장애에서의 치료 효과를 확인하기 위한 이중 맹검, 무작위, 위약 대조 연구를 진행하였다. 8주간 진행된 시험을

통해 위약에 비해 Hamilton rating scale로 평가한 불안 및 우울 증상의 개선 효과가 관찰되었다.

Papp 등¹⁵은 13명의 공황장애 환자를 대상으로 개방형 연구를 진행하였는데, IR제제를 하루 25 mg부터 시작하여, 매주 50 mg씩 최고 250 mg까지 증량하였다. 10명이 치료를 마쳤고, 10명 모두 10주 후에는 공황 발작이 완전히 제거되었다. 10주 후의 평균 약물 용량은 93.4 mg 이었다. 이상의 결과를 통해 venlafaxine은 공황장애에서 다른 약물에 비해 상대적으로 낮은 용량에서 효과를 볼 수 있다는 가능성이 확인되었다.

단기 유용성 연구

Bradwejn 등⁹은 361명의 외래로 방문한 공황장애 환자를 대상으로 venlafaxine ER과 위약의 효과를 비교하는 무작위, 이중 맹검 시험을 시행하였다. 용량은 4일째까지는 하루 37.5 mg, 이후로는 하루 75~225 mg까지 의사의 판단에 따라 결정하였다. 10주 후 Panic and Anticipatory Anxiety Scale(PAAS)의 변화로 공황 발작의 빈도, Clinical Global Impressions-Improvement(CGI-I)로 반응율, Clinical Global Impressions-Severity(CGI-S)와 CGI-I로 관해율을 평가하였다. 연구 결과 Venlafaxine ER을 복용중인 환자군과 위약 투여 환자군에서 공황장애가 없는 기간의 수는 venlafaxine ER 투여군이 적었지만, 서로 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나 venlafaxine ER 투여군은 full symptom panic attack의 유의한 감소가 있었다. 또한 venlafaxine ER 투여군에서 CGI-I 향상을 보인 환자가 유의하게 많았으며, 관해율도 venlafaxine ER 투여군에서 유의하게 높았다.⁹

Liebowitz 등¹⁶은 323명의 성인 외래 방문 공황장애 환자에서 이중 맹검, 위약 대조 연구를 진행하였다. 무작위로 약물 투여군과 위약 투여군을 배정하였고, 약물 투여군의 경우 venlafaxine ER을 첫 4일간은 하루 37.5 mg을 이후로는 하루 75~225 mg 사이에서 치료자의 판단에 따라 결정하였다. 10주 후 평가에서 venlafaxine ER 투여군은 공황증상이 없는 환자의 수가 더 많았지만, 통계학적 의미는 없었다. 그러나 Panic Disorder Severity Scale(PDSS) 점수의 유의한 향상이 있었고, CGI-I 반응율이 venlafaxine ER 투여군에서 유의하게 높았다.

단기 유용성에 대한 paroxetine과의 비교 연구

Pollack 등¹⁷은 664명의 공황장애 환자를 대상으로 12주간 개방형, 이중 맹검, 위약 대조 연구를 진행하였다. 약물의 용량은 venlafaxine ER의 경우는 하루 37.5 mg에서

Table 1. Double-blind randomized controlled trials evaluating venlafaxine XR in patients with panic disorder

Study duration, n	Treatments, dose (mg/day)	ITT study group (n)	PAAS or PDSS change from baseline	Response rate (%) (CGI=1or2)	Remission rate (%) (panic free+CGI=1)	Ref.
10 weeks, n=361	VEN 75-225	160	-5.0*	68*	36*	Bradwejn <i>et al.</i> ⁹
	PBO	168	-3.7	55	24	
			*p=0.038	*p=0.023	*p=0.03	
10 weeks, n=323	VEN 75-225	155	-8.9*	71*	38*	Liebowitz <i>et al.</i> ¹⁶
	PBO	155	-7.7	59	28	
			*p=0.02	*p=0.03	*p=0.07	
12 weeks, n=634	VEN 75	158	-9.3*	77	45*	Pollack <i>et al.</i> ¹⁹
	VEN 150	159	-9.3*	79	47*	
	PRX 40	161	-9.3*	81	46*	
	PBO	156	-6.8*	56	27	
			*p<0.001	*p<0.001	*p=0.001	
12 weeks, n=649	VEN 75	162	-7.0*	80*	41*	Pollack <i>et al.</i> ¹⁷
	VEN 225	160	-6.9*	85*	50*	
	PRX 40	166	-7.6*	83*	38*	
	PBO	161	-5.1	60	27	
			*p<0.001	*p<0.001	*p<0.001	
12 weeks open, 26-weeks double blind n=169	VEN 75-225	89	+0.5*	23*	53*	Ferguson <i>et al.</i> ¹⁸
	PBO	80	+4.0	50	31	
			*p=0.001	*p=0.001 (relapse rate)	*p<0.01 (panic free)	

CGI-1 : Clinical Global Impressions-Improvement, ITT : Intent-to-treat, NR : Not reported, PAAS : Panic and Anticipatory Anxiety Scale, PBO : Placebo, PDSS : Panic Disorder Severity Scale, PRX : Paroxetine, RCTs : Randomized controlled trials, VEN : Venlafaxine XR, * : p-values vs. placebo

시작하여 1주 후에 하루 75 mg로 증량한 후 15일 쯤 무작위로 하루 150 mg까지 증량하였다. Paroxetine은 10 mg부터 시작하여 1주 후 하루 20 mg으로 증량, 3주째 하루 30 mg으로, 4주째 하루 40 mg을 투여하였다. 연구 종료 시점 평가에서 venlafaxine ER을 투여한 군과 paroxetine을 투여한 군에서 현저히 많은 환자가 공황 발작의 관해를 보였다. PDSS 점수는 두 그룹 모두에서 위약에 비해 유의한 변화가 있었다. 또한 두 치료 그룹 모두에서 위약에 비해 CGI-I 반응자들이 많았다. PDSS와 CGI-I는 Venlafaxine ER 치료 그룹이 paroxetine 치료 그룹과 비견될 정도의 결과를 얻었고, venlafaxine ER의 약물 효과를 확인할 수 있었다.¹⁷ 또한 이들은 653명의 공황장애 환자를 대상으로 12주간 개방형, 이중 맹검, 위약 대조 연구를 진행하였다. 약물의 용량은 venlafaxine ER을 하루 37.5 mg에서 시작하여 1주 후에 하루 75 mg으로 증량한 후 이후로는 1주 간격으로 하루 37.5~225 mg으로 용량 조절을 하였다. Paroxetine은 10 mg부터 시작하여 1주 후 하루 20 mg으로 증량, 3주째 하루 30 mg으로, 4주째 하루 40 mg을 투여하였다. Venlafaxine ER 치료군과 paroxetine 치료군에서 공황 증상이 없는 경우가 위약 대조군에 비해 현저히 많았다. PDSS와 CGI-I의 변화는 venlafaxine ER 하루 75 mg으로 치료하는 경우와 paroxetine 하루 40 mg으로 치료 하는 경우가 비슷했다. Venlafaxine ER 하루 225 mg군은 paroxetine 하루 40 mg 치료군에 비해 현저히 공황 증상 관해 환자가 많았고, PDSS의 향상이 있었다. 그러나 CGI-I 점수는 두 그룹이 비슷했다.¹⁷

xine ER 하루 75 mg으로 치료하는 경우와 paroxetine 하루 40 mg으로 치료 하는 경우가 비슷했다. Venlafaxine ER 하루 225 mg군은 paroxetine 하루 40 mg 치료군에 비해 현저히 공황 증상 관해 환자가 많았고, PDSS의 향상이 있었다. 그러나 CGI-I 점수는 두 그룹이 비슷했다.¹⁷

장기 유용성 연구

Ferguson 등¹⁸은 개방형 291명과 이중 맹검 169명의 공황 장애 환자를 대상으로 6개월간 위약 대조 연구를 진행하였다. 약물의 용량은 venlafaxine ER의 경우는 하루 37.5 mg에서 시작하여 1주 후에 하루 75 mg으로 증량한 후 15일 쯤 무작위로 하루 150 mg까지 증량하였다. 8주 후에는 용량변화를 허용하지 않았고, 이중 맹검은 6개월간 연구를 마친 후까지 용량변화를 허용하지 않았다. 치료 유지 중 재발하는 환자의 비율과 PAAS, PDSS 점수, 공황 발작의 회수, CGI-S phobia scale, 예기불안, 제한된 공황 증상의 경험 환자수 등을 평가하였다. 6개월간 진행된 연구에서 venlafaxine ER이 공황장애 환자의 재발의 예방에 안전하고, 효과적인 것으로 확인되었다.

비록 몇몇 데이터가 출판되지는 않고, 포스터 등으로 발표되었지만, 이상의 다기관 위약 대조군 무작위 선별 연

구가 venlafaxine ER의 공황 장애에서의 치료 효과를 확인하기 위해 시행되었다.¹³ 위의 5편의 주요 연구 중 4편은 급성기 치료에서의 효용성을 확인할 수 있었고,^{9,17-19} 또한 6개월간의 장기 치료 효과를 확인하는 연구 결과도 FDA 인증을 받는데, 중요한 자료로 제시되었다.¹⁸

안전성 연구

Venlafaxine의 부작용은 오심, 구갈, 불면, 졸음, 식욕부진, 전신 쇠약, 어지러움, 변비, 성기능 장애 등이 있다. 비록 우울증 연구보다 불안장애 환자를 대상으로 한 연구에서 부작용 호소의 횟수가 증가하기는 하지만 위약과 비교했을 때의 상대적인 부작용의 빈도는 다른 적응증에서의 빈도와 비슷했다. 즉, 우울증 환자를 대상으로 한 연구와 거의 비슷하게 위약으로 치료한 환자군보다 일부 부작용의 빈도가 더 높았다. 특히 오심의 횟수가 많았고, 이로 인한 약물 중단 of 1/3 정도였다. 그간의 임상 경험에 근거할 때 낮은 용량에서 시작하고, 5일 이상의 간격을 두고 증량을 하면 오심의 발생 빈도와 강도를 줄일 수 있을 것으로 보인다.⁸ SSRI와 비교할 때의 약물의 순응도는 하루 75~225 mg의 venlafaxine ER이 SSRI의 비교된 용량에서와 비슷하다는 결과들이 나와 있다.^{17,19} 하지만, 우울증 환자를 대상으로 한 연구에서는 구갈, 변비, 발한 등의 부작용 빈도가 venlafaxine ER이 높다는 것이 알려져 있으며, 이는 노르아드레날린의 재흡수 차단작용에 의한 것으로 생각된다. SSRI에 비해 venlafaxine이 성기능 빈도를 줄일 것이라는 증거는 아직 부족하다.²⁰ Venlafaxine은 수개월 간 사용한 후에는 급격하게 끊을 경우 감기 같은 증상이나, 불면, 마비감, 감정 기복이 치료에 반응이 있던 사람들에게 금단 증상의 형태로 생길 수 있다.²¹ 이런 금단 증상은 1주 간격으로 37.5 mg씩 줄여가면 피할 수 있는 것으로 알려져 있다.⁸ 다른 방법으로는 fluoxetine 등의 반감기가 긴 약물로의 교체가 도움이 될 수도 있다. Venlafaxine 치료는 맥박의 증가를 일으켜, 산발적으로는 빈맥을 유발할 수 있다. Venlafaxine ER(하루 75~225 mg)은 치료 초기 6~8주에 1~2 mmHg 정도의 확장기 및 수축 혈압의 상승을 초래한다.²² 특히 누운 자세에서 측정된 확장기 혈압이 90 mmHg 이상에서 10 mmHg 이상의 혈압 상승을 일으키는 경우가 하루 75 mg 사용하는 경우에 위약군과 같았고, 하루 150 mg에서는 1%, 하루 225 mg에서는 3%, 하루 300 mg이상을 투약하는 경우에는 9% 정도로 발생률이 높아진다. Venlafaxine 복용이 심전도의 변화를 유발한다는 보고²³도 있으나, 현재까지 보고되는 심전도 상의 변화는 건강한 우울증이나 불안장애 환자에서는 임상

적인 의미가 거의 없거나 미미한 수준이다. 하지만 기존 부정맥을 가지고 있거나 최근 심근경색을 앓은 고 위험군의 환자를 대상으로 한 연구는 거의 없기 때문에 이들 고 위험 환자에서는 사용에 주의해야 한다. Venlafaxine ER 치료는 체중의 증가 또는 감소 발생이 낮은 비율을 보여, 체중의 변화와는 관련이 없는 것으로 알려져 있다. 주요 우울장애 환자나 6개월 기간의 불안장애 환자를 대상으로 한 연구에서도 마찬가지로 결과였다.^{11,24,25} 드물긴 하지만, venlafaxine ER 치료는 syndrome of inappropriate antidiuretic hormone로 인한 저나트륨혈증, 혈소판 응집의 감소로 인한 출혈 경향들이 관찰된 바 있다. 다른 SSRI에서도 같은 부작용이 관찰된 바 있어 이 부작용은 비슷한 약제에서는 모두 있는 것으로 보인다. 또한 항혈소판 효과는 심근경색의 위험을 줄이는 등의 임상적인 치료 유용성도 있을 수 있다.²⁶ Venlafaxine ER 치료는 비록 생산자의 보고에서는 5% 정도의 환자에서 콜레스테롤의 증가가 있었다고 하지만, 현재까지의 무작위 연구에서 혈액 화학적인 변화나 일반 화학 검사상의 변화는 없는 것으로 생각된다.

결론

최근 venlafaxine ER이 공황장애 치료에 있어 SSRI와 인지행동치료 등과 함께 일차선택 약제로 확립이 되었다. 즉, 현재까지의 임상연구를 통해 venlafaxine ER이 공황장애의 단기 및 장기 치료 효과가 있으며 또한 안전성도 확인이 되었다. 또한 venlafaxine ER은 비교적 소량에서도 항공황 효과가 있었으며 용량의 증가와 함께 공황장애의 관해율도 높았다. 현재까지 효과 면에서 SSRI보다 우월하다는 점이 확립되지 않았으며 임상외사는 가격, 내약성, 환자의 연령이나 신체적 질환력, 특성 등을 고려하여 약물 선택을 해야 한다. 아직까지 venlafaxine ER과 다른 SNRI(duloxetine, milnacipran 등)의 치료 효과의 비교는 이루어지지 않았고, paroxetine 외에 다른 SSRI와의 비교 연구도 시행되지 않아 이에 대한 충분한 연구가 필요할 것이다. 기존의 여러 연구에서 venlafaxine ER 이 불안장애, 우울증에서 효과가 있었던 것처럼 공황장애에서도 치료 효과가 우수한 것으로 생각된다. 그러나 공황장애 환자는 임상양상이 매우 다양하다는 특징이 있으므로 venlafaxine이 어떤 특성의 환자에서 더 효과가 우수한지 확인이 필요하다. 또한 이들 환자군에서 장기 안전성 및 부작용에 관한 연구와 임상경험이 더 축적될 필요가 있다.

중심 단어 : 이펙사 서방정 · 공황장애 · 세로토닌 노르아드레날린 재흡수 차단제.

REFERENCES

- Roy-Byrne P, Cowley D. Assessment and treatment of panic disorder. Philadelphia: WB Saunders Company;1997.
- Togersen S. Twin studies in panic disorder. New York: Alan R Liss; 1990.
- Goddard AW, Charney DS. Toward an integrated neurobiology of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 2:4-11; discussion 11-12.
- Klein DF. False suffocation alarms, spontaneous panics, and related conditions. An integrative hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50: 306-317.
- Roy-Byrne PP, Geraci M, Uhde TW. Life events and the onset of panic disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143:1424-1427.
- Janicak. Principles and practice of psychopharmacotherapy. Baltimore: Williams & Wilkins;1997.
- Chan-Hyung Kim MD. Current Trend in the Pharmacotherapy of Panic Disorder. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 1998;37:620-631.
- Thase ME. Treatment of anxiety disorders with venlafaxine XR. *Expert Rev Neurother* 2006;6:269-282.
- Bradwejn J, Ahokas A, Stein DJ, Salinas E, Emilien G, Whitaker T. Venlafaxine extended-release capsules in panic disorder: flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2005; 187:352-359.
- Hackett D. Venlafaxine XR in the treatment of anxiety. *Acta Psychiatr Scand Suppl*:2000. p.30-35.
- Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL, Aguiar L, Haskins JT, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *Jama* 2000;283:3082-3088.
- Allgulander C, Mangano R, Zhang J, Dahl AA, Lepola U, Sjodin I, et al. Efficacy of Venlafaxine ER in patients with social anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison with paroxetine. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:387-396.
- Pollack MH, Worthington JJ, 3rd, Otto MW, Maki KM, Smoller JW, Manfro GG, et al. Venlafaxine for panic disorder: results from a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacol Bull* 1996;32: 667-670.
- Geraciotti TD, Jr. Venlafaxine treatment of panic disorder: a case series. *J Clin Psychiatry* 1995;56:408-410.
- Papp LA, Sinha SS, Martinez JM, Coplan JD, Amchin J, Gorman JM. Low-dose venlafaxine treatment in panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1998;34:207-209.
- Liebowitz M, Asnis G, Tzani E, Whitaker T. A double blind placebo controlled trial of venlafaxine XR in the short-term treatment of panic disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:S305-306.
- Pollack M, Whitaker T, Mangano R, Tzani E. A comparison of venlafaxine XR and paroxetine in the treatment of outpatients with panic disorder. Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. San Juan, Puerto Rico;2004.
- Ferguson J, Whitaker T, Mangano R, Tzani E. Preventing relapse of panic disorder in adult outpatient responders to venlafaxine XR. Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. San Juan, Puerto Rico;2004.
- Pollack M, Lepola U, Emilien G, Tzani E, Whitaker T. Venlafaxine XR and paroxetine in the short-term treatment of panic disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13 (Suppl. 4):S378.
- Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 3:10-21.
- Baldwin DS, Montgomery SA, Nil R, Lader M. Discontinuation symptoms in depression and anxiety disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*:2005. p.1-12.
- Thase ME. Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:502-508.
- Feighner JP. Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 1995;56:574-579.
- Simon JS, Aguiar LM, Kunz NR, Lei D. Extended-release venlafaxine in relapse prevention for patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* 2004;38:249-257.
- Montgomery SA, Entsuah R, Hackett D, Kunz NR, Rudolph RL. Venlafaxine versus placebo in the preventive treatment of recurrent major depression. *J Clin Psychiatry* 2004;65:328-336.
- Schlienger R, Fischer L, Jick H, Meier C. Current use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of acute myocardial infarction. *Drug Saf* 2004;27:1157-1165.